UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1947-1948 — N° 104

Contribution à l'Etude du Test au Benzoate de Soude «Per Os» dans l'Insuffisance Hépatique

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

présentée et soutenue publiquement le 2 Juillet 1948

PAR

François COŸNE

Médecin Auxiliaire de la Marine
Ancien Externe des Hôpitaux

Né à BORDEAUX, le 18 Novembre 1924.

Examinateurs de la Thèse

DUPÉRIÉ, Professeur ..... *Président*
CREYX, Professeur .....
DERVILLÉE, Professeur ..... *Juges*
DUBARRY, Professeur Agrégé ...

BORDEAUX
IMPRIMERIE RENÉ SAMIE
21-23, rue Teulère

1951

Я

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1947 - 1948 — N° 104

Contribution à l'Etude du Test au Benzoate de Soude « Per Os » dans l'Insuffisance Hépatique

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

présentée et soutenue publiquement le 2 Juillet 1948

PAR

François COŸNE

Médecin Auxiliaire de la Marine
Ancien Externe des Hôpitaux

Né à BORDEAUX, le 18 Novembre 1924.

Examinateurs de la Thèse

DUPÉRIÉ, Professeur	*Président*
CREYX, Professeur	*Juges*
DERVILLÉE, Professeur	
DUBARRY, Professeur Agrégé ...	

BORDEAUX
IMPRIMERIE RENÉ SAMIE
21-23, rue Teulère

1951

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ.
ASSESSEUR : M. CHELLE.

PROFESSEURS HONORAIRES :
MM. DENIGÈS, H. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, LABAT.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ.
id.	CREYX.
Clinique chirurgicale et gynécologie.	CHARRIER.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY.
Anatomie	VILLEMIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.
Hygiène	PIÉCHAUD.
Médecine légale et déontologie	DERVILLÉE.
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL.
Chimie	CHELLE
Botanique et matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.
Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.

	MM.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT.
Clinique des maladies infectieuses	DAMADE.
Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF.
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT.
Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA.
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET.
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU.
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :
MM. PERRENS (Maladies mentales) ; — DUFOUR (Anatomie) ;
GIRARD (Histoire naturelle pharmaceutique) ; — MESNARD (Pharmacie).

MAITRE DE CONFÉRENCES :
M. BLANQUET (Physique pharmaceutique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Anatomie	N.
Physiologie	N.
Médecine générale	BROUSTET
id.	SARIC.
id.	DUBARRY.
id.	F.-J. TRAISSAC.
id.	BERGOUIGNAN.
Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Chirurgie générale	MASSÉ.
id.	MAGENDIE.
id.	POUYANNE.
id.	LAUMONIER.
id.	CHAVANNAZ
Chimie biologique	TAYEAU.
Obstétrique	N.
id.	MAHON.

	MM.
Ophtalmologie	BESSIÈRE.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
Histologie	MAYER.
Physique médicale	N.
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	N.
Histoire naturelle médicale et parasitologie	N.
Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE.
Electroradiologie	LACHAPÈLE.
Odonto-stomatologie	MARONNEAUD

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	MASSÉ.
Accouchements	N.
Puériculture	PERY.
Urologie	N.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
Ophtalmologie	N.
Anatomie	RIGAUD.
Chimie minérale	N.

	MM.
Botanique	GIRARD.
Cryptogamie	GIRARD.
Pharmacie galénique	MESNARD.
Bactériologie	MOUREAU.
Physiologie	Mlle ROUGIER.
Chimie biologique	N.
Parasitologie et biologie appliquée	PAUTRIZEL.
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.
Electroradiologie	CAILLON.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

LE DOCTEUR PAUL COYNE

Professeur à la Faculté de Médecine de Bordeaux

A MES PARENTS

MEIS ET AMICIS

A Monsieur le Médecin Général GALIACY

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies
Commandeur de la Légion d'honneur
Croix de guerre
Médaille de la Résistance

A Monsieur le Médecin en Chef SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies
Médecin des Hôpitaux de la Marine
Officier de la Légion d'honneur
Médaille d'Argent de l'Education Physique

A Monsieur le Professeur Agrégé DUBARRY

Médecin des Hôpitaux

Qui nous a encouragé et aidé dans l'élaboration de ce travail.

A Monsieur le Professeur DERVILLÉE

Professeur de Médecine Légale
Officier d'Académie

Hommage respectueux.

A notre Maitre, Monsieur le Professeur CREYX

Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur
Croix de guerre
Officier de l'Instruction Publique

En témoignage de respectueuse gratitude pour l'enseignement si vivant que nous avons reçu dans son Service.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur DUPÉRIÉ

Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux
Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur
Chevalier de l'Ordre de la Santé
Officier de l'Instruction Publique

Mon cher Maître,

Vous avez bien voulu nous faire confiance en nous inspirant le sujet de ce travail et en acceptant la présidence de cette thèse.

Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

INTRODUCTION

Il y a douze ans déjà, un de nos prédécesseurs, CHAMFRAULT, étudiant dans sa thèse inaugurale l'épreuve au benzoate de soude alors toute récente, commençait par ces mots : « L'étude de l'insuffisance hépatique et des techniques d'exploration fonctionnelle du foie compte parmi les travaux d'actualité. » La multiplicité des travaux récents et le nombre toujours croissant, surtout depuis les cinq dernières années, des épreuves du fonctionnement hépatique, montrent que la question est encore à l'ordre du jour et qu'elle n'est pas résolue.

Quel intérêt présentent ces tests hépatiques ? Comment expliquer leur nombre toujours croissant ? Disons d'abord qu'on leur a peut-être trop demandé. Certes, ils apportent une aide efficace au clinicien en lui permettant d'évaluer le « degré d'infirmité » de la cellule hépatique, ainsi que l'efficacité du traitement médical ; ils contribuent à l'indication opératoire dans les ictères chirurgicaux et permettent d'affermir un pronostic. Mais on a trop souvent voulu en faire un facteur décisif de diagnostic, alors qu'ils doivent être considérés seulement comme un appoint à la clinique. Si la multiplicité de ces tests vient de leur imperfection, elle s'explique aussi autrement : en employant différents tests dans des cas identiques, on est frappé par le fait qu'il n'y a pas une corrélation constante des résultats obtenus avec ces tests. Ceci s'explique par le fait que les différentes fonctions du foie ne sont pas atteintes également ; il y a une dissociation de l'altération des fonctions hépatiques et une dissociation correspondante dans les résultats des tests d'exploration. De là la nécessité de pratiquer simultanément plusieurs épreuves différentes.

A quelles épreuves peut s'adresser le clinicien qui veut s'assurer le concours du laboratoire dans l'étude d'un syndrome hépatique ?

C'est FIESSINGER qui, le premier, a mis en évidence cette nécessité d'explorer simultanément plusieurs fonctions du foie afin de les comparer et d'avoir une vue d'ensemble sur la capacité fonctionnelle de l'organe, réalisant ainsi « l'instantané hépatique ». Cet instantané comprenait :

— L'épreuve au Rose Bengale, qui explore la fonction d'élimination ;

— L'épreuve au galactose, qui explore la fonction glycopexique ;

— L'indice biliaire plasmatique et la diazo-réaction d'HYMANS VAN DEN BERG, qui explorent la fonction pigmentaire ;

— L'indice d'insuffisance du clivage et le coefficient ammoniacal corrigé en fonction du *p*H, qui explorent la fonction protéique ;

— Enfin, les différentes épreuves qui ont dessein d'explorer la fonction sanguine : temps de saignement, de coagulation, mode de coagulation, signe du lacet.

Depuis, de nombreux autres tests ont été étudiés, et nous ne ferons que citer les principaux actuellement utilisés en France et à l'étranger :

— Dosage du cholestérol sanguin, des pigments et des sels biliaires du sérum ;

— Détermination du rapport $\frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol total}}$;

— Détermination quantitative de la bilirubine du sérum et réaction qualitative d'Hymans VAN DEN BERG ;

— Dosage de l'urobiline dans les urines ;

— Dosage de la cholinestérase du sérum ;

— Epreuve à la bromo-sulfone-phtaléine ;

— Le test de QUICK au benzoate de soude ;

— L'épreuve de la galactosurie provoquée ;

— Le dosage global et séparé des protides sanguins ;

— Des réactions de floculation :

réaction à l'orcolloïdal de GRAY ;
réaction céphaline-cholestérol de HANGER ;
test de turbidité au thymol de MAC LAGAN ;

— Le dosage de la prothrombine avant et après administration de la vitamine K.

Depuis 1935, le Service de clinique médicale de M. le Professeur DUPÉRIÉ a constamment utilisé, en pathologie hépato-vésiculaire, le test au benzoate de soude de J.-A. QUICK, administré par voie orale.

A l'heure où la multiplicité des tests nouveaux fait un peu oublier les anciens, il nous a paru intéressant, en consultant toutes les observations du Service, de reprendre l'étude statistique de cette épreuve.

Dans une première partie, reprenant une publication de MM. DUPÉRIÉ, DERVILLÉE et CHAMFRAULT de 1936 dans la *Gazette Hebdomadaire des Sciences Médicales de Bordeaux*, nous envisagerons l'étude des résultats d'ensemble de l'épreuve, c'est-à-dire :

— L'étude du chiffre normal d'élimination du benzoate de soude ;

— L'influence du benzoate sur la diurèse ;

— L'étude de l'élimination horaire du benzoate de soude ;

— L'étude des concentrations horaires de benzoate de soude.

Dans une deuxième partie, nous étudierons les résultats de l'épreuve dans les différents syndromes hépatiques.

Enfin, dans une troisième partie, nous discuterons les avantages et les inconvénients de cette épreuve, tout en la comparant aux autres tests de fonctionnement hépatique.

Mais, auparavant, nous allons rapidement dire ce qu'est l'épreuve de J.-A. QUICK et comment elle se pratique en clinique.

CHAPITRE PREMIER

L'ÉPREUVE AU BENZOATE DE SOUDE

C'est en 1933 que J.-A. QUICK, dans un article paru dans *The American Journal of Medical Sciences*, proposa aux cliniciens une nouvelle épreuve de fonctionnement hépatique, épreuve dite « du benzoate de soude » ou de l'hippuricurie provoquée.

Quel est le principe de cette épreuve ?

Si l'on fait absorber du benzoate de soude à un individu, ce benzoate se conjugue avec le glycocolle pour donner l'acide hippurique, éliminé par les urines. Etant donnée une quantité fixe de benzoate absorbé, suivant la quantité d'acide hippurique éliminé, on doit pouvoir juger du bon ou du mauvais fonctionnement de la cellule hépatique, en ce qui concerne la synthèse du glycocolle : nous allons voir comment.

Tout le problème de l'épreuve est celui de la formation de l'acide hippurique qui se produit par la réaction de synthèse ainsi exprimée :

$$C_6H_5\,COOH + CH_2NH_2\,COOH = CH_2NH\,CO\,C_6H_5\,COOH + H_2O$$

Où l'organisme va-t-il puiser le glycocolle nécessaire à effectuer la synthèse ? Ce problème qui s'est posé en premier chef semble maintenant résolu : selon toutes probabilités, c'est le foie qui forme le glycocolle au même titre que d'autres acides aminés.

Où s'effectue la synthèse acide benzoïque-glycocolle ? Beaucoup d'auteurs ont longtemps pensé que celle-ci s'effectuait au niveau du rein et on préconisa d'abord l'épreuve au benzoate de soude comme nouveau procédé d'appréciation des fonctions rénales. On peut en trouver la raison dans le fait que chez le chien, premier animal soumis à l'expérimentation, la synthèse se fait uniquement dans le rein. Mais on s'aperçut bientôt que chez les sujets soumis à cette épreuve en fonctionnement rénal, le mauvais fonctionnement de la cellule hépatique retentissait sur la synthèse de l'acide hippurique. On constata en outre que, chez le lapin et, d'une manière générale, chez les herbivores, c'est dans le foie que se fait cette synthèse. On ne pouvait donc, *a priori*, repousser chez l'homme la possibilité d'une synthèse hépatique.

C'est alors que QUICK démontra que le taux de la synthèse de l'acide hippurique dépend essentiellement de la vitesse avec laquelle l'organisme fournit la glycine.

« Quel que soit le taux de l'acide benzoïque administré, la quantité d'acide hippurique excrété par heure est relativement constante, indiquant une capacité maxima nette de l'organisme à faire la synthèse de la glycine. Puisqu'il est communément accepté que la glycine est formée dans le foie, il semble probable que certains types d'altérations hépatiques doivent produire une altération dans cette synthèse, altération qui se manifestera par une diminution de l'élimination de l'acide hippurique. C'est sur cette base que repose le test. » (DUPÉRIÉ.)

Comment se pratique l'épreuve au benzoate de soude ? Nous empruntons ce qui suit à l'article déjà cité de DUPÉRIÉ, DERVILLÉE et CHAMFRAULT dans la *Gazette des Sciences Médicales de Bordeaux.*

« Voici en quoi consiste le test tel qu'il a été réglé par QUICK et qu'il se pratique dans le service de clinique médicale : 6 grammes de benzoate sont dissous dans 30 cc. d'eau et administrés une heure après un déjeuner consistant en café et pain grillé. On donne alors au patient un demi-verre d'eau. Immédiatement après avoir pris la « drogue » le patient délivre ses urines, puis ces dernières sont recueillies après miction complète par échantillons horaires pendant

quatre heures. Les urines sont conservées, s'il y a lieu, dans du toluène, et l'on dose dans chaque échantillon l'acide hippurique éliminé. Chez l'adulte normal, l'élimination de l'acide hippurique exprimé en acide benzoïque durant les quatre heures oscille entre 2,99 et 3,55 grammes.

» L'auteur propose pour la détermination du taux de l'acide hippurique deux procédés de dosage : le premier est une méthode simple, d'ordre clinique, pouvant être appliqué au lit même du malade. Le second est un procédé plus complexe, de valeur scientifique beaucoup plus grande, mais ne pouvant être réalisé extemporanément et nécessitant la collaboration d'un technicien. »

Nous ne décrirons que la première méthode qui est la seule utilisée dans les observations dont nous faisons état :

« Chaque échantillon horaire est mesuré quantitativement, transvasé dans un petit gobelet et acidifié avec HCl concentré jusqu'à réaction acide au papier rouge congo (1 cc. d'acide est habituellement suffisant). La solution est vigoureusement agitée jusqu'à précipitation complète de l'acide hippurique. On la laisse alors reposer une heure à la température de la chambre. Le précipité est filtré, lavé avec une petite quantité d'eau froide, puis on laisse sécher à l'air. L'acide hippurique ainsi obtenu est titré avec une solution de soude 0,2 normale à l'aide de la phénol-phtaléine comme indicateur. Pour avoir l'acide hippurique total on doit ajouter au taux ainsi obtenu la quantité restante en solution : 100 cc. d'urines dissolvent en effet 0,33 gr. d'acide hippurique ; dans les cas où un échantillon horaire dépasse 125 cc. on l'acidifiera légèrement avec de l'acide acétique et on le concentrera au bain-marie jusqu'à 50 cc., avant de précipiter l'acide hippurique. Les résultats devront être exprimés en acide benzoïque : pour convertir l'acide hippurique en acide benzoïque on multipliera par 0,68. »

L'application pratique du test au benzoate de soude est donc facile en clinique courante. La méthode en est simple et il n'est pas besoin d'être très au courant des techniques de laboratoire pour pouvoir la pratiquer. C'est surtout pour ses qualités de rapidité et de simplicité que ce test a été étudié par de nombreux auteurs. FIESSINGER la considère comme une excellente méthode d'exploration

massive et globale, à condition que l'absorption digestive soit possible et que l'élimination rénale ne soit pas entravée par une néphrite. C'est aussi l'opinion de MATEER qui le considère comme simple, fidèle et peu coûteux, et qui lui trouve en particulier « une réelle valeur dans la détermination de l'opérabilité des patients qui ont une maladie de foie ». Le même auteur, toutefois, lui préfère le nouveau test dans lequel le benzoate de soude est injecté par voie intra-veineuse, pour le dépistage précoce des altérations hépatiques. Pour FAUVERT, le test au benzoate de soude, comme toutes les épreuves à élimination rénale, est lié au transit de l'eau dans l'organisme et à ses perturbations :

« Ce qui caractérise ces épreuves, c'est qu'à leur simplicité technique s'oppose la complexité de leur interprétation correcte. Ceci ne diminue en rien leur valeur, mais il est nécessaire d'insister sur la nécessité d'une critique de l'épreuve dans chaque cas particulier. »

Cette question de l'influence du métabolisme de l'eau sur l'épreuve est controversée : affirmée par certains auteurs (MACHELLA, CHABROL), elle est niée par d'autres qui ne voient en particulier aucune relation entre les quantités de benzoate excrétées et les volumes d'urines sécrétés (PROBSTEIN et LONDE, BOYCE et MAC FETRIDGE). Nous reviendrons en détail, plus loin, sur cette question.

SHERLOCK fait remarquer justement que toute la difficulté vient de l'incertitude qui règne sur le lieu où se fait la synthèse de l'acide hippurique :

« Des synthèses chez des malades chez lesquels on n'a pu trouver ni affection rénale ni affection hépatique, suggèrent que le foie et le rein ne sont pas les seuls participants possibles dans le processus. »

Ses conclusions résument à peu près l'opinion générale :

« Le test de l'acide hippurique est facilement fait, simple, et exempt de danger. Son coût est minime, les manipulations analytiques sont faciles, mais des difficultés sont souvent rencontrées et peuvent rendre les résultats illisibles. Les cliniciens qui ne sont pas au courant de la multitude des facteurs intéressés dans le test, interpréteront souvent de manière erronée un résultat faible. »

Nous y reviendrons au chapitre IV.

Chapitre II

ÉTUDE D'ENSEMBLE DES RÉSULTATS

Dans ce chapitre, nous allons, comme nous l'avons dit précédemment, étudier :

— Le chiffre normal d'élimination ;
— La diurèse au cours de l'épreuve ;
— L'élimination horaire du benzoate ;
— Les concentrations horaires maxima.

I. — Recherche du chiffre normal d'élimination.

Pour cette recherche, les observations ont été classées en trois catégories : individus normaux et non hépatiques ; individus hépatiques (ictères par hépatites, cirrhoses, cancers) ; petits insuffisants hépatiques.

Chez les sujets normaux, l'élimination totale s'étage entre 2,45 et 5,11 gr. Sur ces observations :

2	montraient	un benzoate	inférieur à 2,50 gr.
2	»	»	3 gr. (2,85 et 2,88 gr.).
8	»	»	compris entre 3 et 4 gr.
6	»	»	supérieur à 4 gr.

Chez les hépatiques, nous avons retenu seulement les observations concernant les ictères par hépatite, les cirrhoses et les cancers du foie, mettant de côté les observations d'ictère par rétention dans lesquels il est difficile de faire

cliniquement la part d'hépatite. Nous avons obtenu ainsi soixante et une observations dont les chiffres d'élimination totale de benzoate s'échelonnent entre 0,56 et 3,78 gr., dont :

7 montrent une élimination supérieure à 3 ;
18 » » comprise entre 2 et 3 ;
36 » » inférieure à 2.

Soit une moyenne de 1,71 gr.

Nous verrons plus loin que trois résultats sur les sept montrant une élimination élevée s'expliquent, ayant été trouvés chez des malades très améliorés par le traitement.

Enfin, nous étudierons à part ce que l'on peut appeler les « petites insuffisances hépatiques » à divers degrés, comprenant surtout des éthyliques sans cirrhoses et des insuffisances légères, banales, d'origine imprécise. Ces trente-sept malades présentent des éliminations de benzoate s'échelonnant de 1,73 à 4,11 gr., dont :

16 avec une élimination supérieure à 3 ;
14 » comprise entre 2 et 3 ;
7 » inférieure à 2.

Soit une moyenne de 2,72 gr.

Dans de nombreux cas il s'agissait de poussées passagères, n'ayant pas eu de prise sérieuse sur la cellule hépatique, ce qui explique le nombre élevé de chiffres d'élimination supérieurs à 3. Dans d'autres cas, au contraire, des taux d'élimination très inférieurs à 3 paraissent un peu faibles pour des signes d'une évolution clinique bénins. On interprétera plus loin ces résultats en détail.

On peut donc dire que, avec une marge pouvant aller jusqu'à 2,90 gr., les individus normaux (et un certain nombre de petits insuffisants hépatiques) éliminent plus de 3 gr. de benzoate de soude et que les individus pathologiques en éliminent moins de 3 gr., chiffres qui confirment ceux généralement admis.

II. — Étude de la diurèse au cours de l'épreuve.

Que devient la diurèse chez les divers sujets après absorption de benzoate de soude ? On peut se demander quelle est l'action de l'absorption d'une si forte quantité de benzoate sur l'élimination urinaire.

L'étude de la diurèse chez des individus normaux n'étant pas soumis à l'épreuve de Quick montre une élimination moyenne de 479 cc. pour quatre heures, mais, en réalité, avec de grandes variations suivant les individus, puisque trois sur dix-sept ont éliminé plus de 700 cc., huit ont éliminé entre 300 et 700, et six moins de 300, et que ces variations vont de 145 à 1.350 cc.

Comparons maintenant à ces chiffres ceux de la diurèse des sujets soumis à l'épreuve au benzoate.

D'abord chez les individus normaux ou non hépatiques — il va sans dire que les malades présentant des troubles du fonctionnement rénal ont été écartés — nous trouvons les résultats suivants : pour dix-sept observations, une élimination s'étageant de 173 à 1.000 cc., pour une moyenne de 485 cc., chiffres tout à fait comparables à ceux trouvés chez les individus n'ayant pas subi l'épreuve. Disons en outre que :

17 % des individus ont éliminé plus de 700 cc. ;
65 % » » entre 300 et 700 cc. ;
18 % » » moins de 300 cc.

Chez les hépatiques, cent dix-sept observations nous montrent que la diurèse a varié suivant les individus de 126 à 1.265 cc. pour une moyenne de 396 cc. pour les quatre heures. Les pourcentages ont été les suivants :

9 % des individus ont éliminé plus de 700 cc. ;
64 % » » entre 300 et 700 cc. ;
27 % » » moins de 300 cc.

De ces chiffres il ressort que :

1° Chez les individus normaux, la diurèse n'a pas été influencée par l'épreuve de QUICK ;

2° Les hépatiques présentent, par rapport aux individus normaux, une oligurie apparente qui n'est pas imputable à l'épreuve elle-même mais plutôt à l'opsiurie habituelle des hépatiques ;

3° Signalons, enfin, que dans tous les cas, l'élimination maxima d'urine se fait plutôt dans les premières heures.

Ceci ne signifie pas que le benzoate de soude n'ait aucune action sur les fonctions rénales. Dans des travaux récents visant à ralentir l'excrétion rénale de la pénicilline et à prolonger son action sur l'organisme, BEYER et WOODWARD ont utilisé l'acide para-amino-hippurique pour bloquer, dans une certaine mesure, l'élimination de la pénicilline. BRONFENBRENNER et FAVOUR ont, dans le même but, utilisé l'acide benzoïque à la dose de 14 gr. pour vingt-quatre heures. Dans ces expériences, les auteurs ont obtenu un blocage physiologique de la fonction rénale excrétoire de la pénicilline. Il est possible que des doses moins fortes de benzoate de soude aient également une action inhibitrice sur l'élimination de la pénicilline. Mais cette action paraît élective et peut très bien exister seule, sans amener de troubles concomitants des autres fonctions sécrétoires. Ainsi, nous avons vu que la fonction d'élimination de l'eau n'était pas perturbée. Les autres fonctions d'élimination, et en particulier celle de l'acide hippurique lui-même, peuvent, de la même façon, avoir conservé leur intégrité.

III. — ÉTUDE DE L'ÉLIMINATION HORAIRE DU BENZOATE DE SOUDE.

Au lieu de s'adresser seulement au résultat global de l'épreuve, c'est-à-dire à la quantité totale de benzoate de soude éliminé au bout de quatre heures, on peut se demander s'il n'y a pas des renseignements intéressants à tirer d'une épreuve fractionnée en prélevant les urines toutes les heures pendant quatre heures. Et dans ce paragraphe, on va

chercher, d'une part l'heure pendant laquelle se fait l'élimination horaire maxima, d'autre part les taux moyens d'élimination horaire.

L'élimination horaire maxima a été étudiée d'abord chez quinze sujets normaux. Les résultats sont les suivants :

1re heure.....	1 cas, soit	6,6 %	des cas.
2e »	7 » »	46,6 %	»
3e »	5 » »	33,5 %	»
4e »	2 » »	13,3 %	»

L'élimination maxima s'est donc faite dans la plupart des cas — 80 % — pendant la deuxième et la troisième heure.

En s'adressant à trois sujets atteints de néphrite, on a pu constater que dans les trois cas, l'élimination maxima s'est faite dans la quatrième heure.

Chez les hépatiques, les résultats portant sur cent vingt-trois malades donnent les chiffres suivants :

1re heure.....	24 cas, soit	19,5 %	des cas.
2e »	27 » »	22 %	»
3e »	43 » »	35,7 %	»
4e »	29 » »	22,8 %	»

Ceci montre que chez ces malades l'élimination maxima s'est faite à peu près indifféremment pendant les première, deuxième, troisième et quatrième heures, avec toutefois une prédominance pour les troisième et quatrième heures, ce qui n'apporte qu'un bien faible appoint au diagnostic. De plus, ces résultats paraissent infirmer ceux des auteurs qui avaient cru remarquer une forte tendance des hépatiques à éliminer tardivement l'acide hippurique.

Pour faire apparaître plus clairement ce résultat, nous avons calculé les moyennes horaires d'élimination dans toutes nos observations classées en trois catégories :

— Sujets normaux ;
— Petits insuffisants hépatiques ;
— Hépatiques avérés.

Un simple tableau permet de juger.

Sujets	*Heure*	*Benzoate éliminé*	*Pourcentage du poids total de benzoate éliminé*
Sujets normaux	1	0,82 gr.	21,5 %
	2	1,17	30,7
	3	0,99	25,9
	4	0,83	21,9
Petits insuffisants hépatiques	1	0,51 gr.	23,2 %
	2	0,49	22,2
	3	0,69	31,4
	4	0,51	23,2
Hépatiques avérés	1	0,46 gr.	23,3 %
	2	0,51	25,8
	3	0,51	25,8
	4	0,49	25,1

Ce tableau montre que :

1° Les poids de benzoate éliminé chez les normaux sont supérieurs à ceux des hépatiques, ce qui est évident ;

2° La répartition du benzoate éliminé au cours des quatre heures est presque identique dans les trois catégories d'individus. Il n'y a donc pas à s'attacher à la recherche de l'heure d'élimination maxima.

IV. — Étude des concentrations horaires de benzoate de soude.

Devant l'échec de l'épreuve précédente, on a pu se poser le problème de la concentration de benzoate de soude dans les urines. Nous avons d'abord cherché à savoir pendant laquelle des quatre heures de l'épreuve se faisait la concentration maxima ; ensuite, quels étaient les taux de concentration suivant les différentes catégories d'individus.

Heure de concentration maxima.

Chez les individus normaux, les résultats portant sur quatorze cas sont les suivants :

1re heure	2 cas.
2e »	2 »
3e »	4 »
4e »	6 »

Ce qui fait que la concentration maxima s'est faite :

Dans la	1re	heure dans	14,3 % des cas.
»	2e	» »	14,3 % »
»	3e	» »	28,6 % »
»	4e	» »	42,8 % »

Du côté des hépatiques, au nombre de cent trente-sept, nous obtenons les chiffres indiqués par ce tableau :

1re heure	17 cas,	soit	12,4 %
2e »	17 »	»	12,4 %
3e »	38 »	»	27,7 %
4e »	65 »	»	52,5 %

Si l'on compare les pourcentages de cas chez les deux séries d'individus, on s'aperçoit qu'ils sont très voisins, à plus forte raison si l'on groupe les heures en deux périodes : première-deuxième et troisième-quatrième, on obtient :

	Normaux	*Hépatiques*
1re - 2e	21,5 %	24 %
3r - 4e	78,5 %	76 %

Il n'y a donc pas lieu de s'intéresser à l'heure où la concentration est maxima.

Taux de la concentration.

En calculant les moyennes de concentration au cours des quatre heures de l'épreuve chez tous les sujets hépatiques

d'une part, et les individus normaux d'autre part, on obtient les chiffres suivants :

Heure	*Normaux*	*Hépatiques*
1re heure	0,51 %	0,45 %
2e heure	0,94 %	0,53 %
3e heure	0,95 %	0,71 %
4e heure	1,33 %	0,77 %

Nota. — Les chiffres indiqués sont les poids de benzoate de soude pour 100 cc. d'urine.

De ceci on peut conclure que :

— Chez les hépatiques comme chez les normaux, les concentrations sont croissantes du début à la fin de l'épreuve.

— Chez les normaux, elles sont plus élevées que chez les hépatiques. Les taux presque identiques pendant la première heure dans les deux cas, s'élèvent plus rapidement chez les normaux que chez les hépatiques, pour être près de deux fois supérieurs au cours de la quatrième heure. Chez les normaux, les concentrations de la quatrième heure dépassent, en moyenne, largement 1 % ; chez les hépatiques, elles demeurent largement au-dessous, au niveau de 0,75 %.

V. — Interprétation des résultats précédents.

Que pouvons-nous retirer de l'étude de ce chapitre, de l'examen un peu ardu de tous ces chiffres ? On ne peut pas n'être pas frappé par un fait important :

Chez les individus normaux, les éliminations de benzoate de soude sont élevées ; elles s'étagent de 2,45 à 5,11, pour une moyenne de 3,66. Chez les mêmes individus, les diurèses sont relativement élevées en l'espace de quatre

heures : étendues de 173 à 1.000 cc., elles indiquent une moyenne de 485 cc.

Chez les hépatiques, au contraire, les taux de benzoate sont faibles, et si l'on s'en tient à des moyennes, on obtient les chiffres suivants : 2 gr. chez les ictères par hépatite ; 1,48 gr. dans les cancers du foie ; 1,96 gr. dans les cirrhoses. Chez ces mêmes malades, la moyenne des diurèses au cours des quatre heures de l'épreuve est de 396 cc., par conséquent beaucoup plus faible que dans les cas normaux.

De là, on est conduit à penser que des éliminations fortes d'acide hippurique correspondent à des éliminations importantes d'urine, que des éliminations faibles d'acide hippurique correspondent à des diurèses faibles. C'est dire que les résultats du test de QUICK sont soumis aux variations de la diurèse.

A dire vrai, c'est envisager le problème avec une rigueur un peu trop mathématique que de s'en tenir seulement à des calculs de moyennes. Il paraît plus conforme à la rigueur scientifique d'étudier les résultats sous la forme d'une courbe des diurèses en fonction des éliminations de benzoate. Ne pouvant faire porter les résultats de toutes nos observations dans un seul graphique, nous nous sommes adressés aux seules cholécystites, au nombre de vingt-neuf, qui offrent l'avantage de présenter une gamme d'élimination de benzoate très étendue : de 1,29 à 4,40 gr., dont douze cas au-dessus ou très voisins de 3 gr. et dix-sept inférieurs à 3 gr. Les sujets dont le benzoate est supérieur à 3 ont ici une diurèse moyenne de 534 cc. pour quatre heures. Ceux dont le benzoate est inférieur à 3 n'éliminent que 434 cc. d'urines. Ces résultats sont confirmés par la courbe insérée dans ce travail, pour laquelle on a porté en abcisses les diurèses et en ordonnées les taux de benzoate.

Certes, tous les sujets à diurèse faible n'y montrent pas un benzoate faible et tous les sujets à diurèse forte, un taux élevé de benzoate ; mais l'aspect de la courbe, son allure généralement ascendante montrent bien que les taux de benzoate de soude éliminé croissent en raison directe des diurèses. Les courbes concernant les autres syndromes

hépatiques, que nous n'avons pas pu faire figurer ici pour des raisons techniques, ont, à quelques détails près, la même allure ascendante.

On peut donc dire que, dans l'ensemble, les sujets à diurèse élevée (dans les quatre heures de l'épreuve) ont tendance à éliminer beaucoup d'acide hippurique, tandis que les sujets à diurèse faible ont tendance à en éliminer peu.

Mais d'où vient que les hépatiques ont une diurèse plus faible que les individus normaux ? Il est certain, d'une part, que bien des hépatiques présentent cliniquement une oligurie légère, difficilement explicable, mais certaine. D'autre part, il peut s'agir aussi d'une oligurie apparente due au fait que l'épreuve ne dure que quatre heures, et provoquée par l'opsiurie qui, très marquée chez les cirrhotiques, est en réalité un phénomène commun à tous les hépatiques.

On peut alors objecter que cette apparence de proportion entre le volume d'urine et le taux de benzoate est le fait d'une simple coïncidence : les taux faibles d'acide hippurique chez les hépatiques peuvent coexister avec une diurèse faible, sans qu'il y ait interdépendance des deux phénomènes. A cela, on peut répondre que la courbe d'élimination d'acide hippurique en fonction des volumes d'urine, pratiquée chez dix-sept individus normaux, ayant des taux de benzoate supérieurs à 3 gr., présente la même allure ascendante que dans les autres cas, et que l'élimination de benzoate varie bien en raison directe de la diurèse.

Plusieurs auteurs se sont intéressés à cette étude des éliminations du benzoate en fonction des diurèses. Déjà, en 1924, Snapper et Grunbaum, étudiant les problèmes de l'élimination rénale, notaient que des malades présentant une rétention uréique pouvaient éliminer plus d'acide hippurique dans un grand volume d'urine que dans un petit volume.

Machella (1942) a étudié cent cas de dysfonctionnement hépatique et a trouvé une corrélation constante et évidente entre le montant de l'acide hippurique éliminé par le rein

et le volume de l'urine sécrétée pendant la même période. Des quantités plus fortes que normalement étaient associées à de grands volumes d'urine et de petites quantités pouvaient être élevées jusqu'à la normale par des diurétiques. Mais à l'encontre de cette opinion, PROBSTEIN et LONDE (1942) trouvent que chez des sujets normaux il n'y a pas de relation entre le volume de l'urine et l'excrétion d'acide hippurique. SHERLOCK (1946) trouve entre les individus à forte et à faible diurèse, une différence très légère dans l'élimination d'acide hippurique, mais ne la considère pas comme significative. Il conclut que, dans la pratique, si le volume de l'urine est très faible, les résultats devront être interprétés sous caution et le test répété avec un plus grand volume d'urine.

Il est difficile d'interpréter des résultats aussi différents. Nous nous contenterons de donner ceux qu'on a vus. On savait déjà que tous les troubles du fonctionnement rénal faussaient les résultats de l'épreuve de QUICK. Mais le fait que les éliminations de benzoate paraissent soumises aux variations des volumes d'urine laisse à penser que de nombreux troubles du métabolisme de l'eau risquent d'en perturber les résultats. On reviendra plus loin sur cette question lorsqu'on cherchera à expliquer les échecs constatés dans l'expérience clinique.

Chapitre III

LES RÉSULTATS DE L'ÉPREUVE DANS LES DIFFÉRENTS SYNDROMES HÉPATIQUES

Après avoir examiné le principe et la pratique de l'épreuve au benzoate de soude, son mécanisme, ses avantages et ses inconvénients théoriques, nous allons voir, dans un chapitre plus clinique, les résultats de ce test dans les différents syndromes hépato-vésiculaires. On étudiera successivement :

— Les ictères par hépatite ;
— Les ictères par rétention ;
— Les cirrhoses ;
— Les cholécystites ;
— Les cancers du foie ;
— Les « petites insuffisances hépatiques ».

I. — Ictères par hépatite.

Nous avons réuni treize observations d'ictère par hépatite :

1 spirochétose ictérigène ;
1 ictère par hépatite syphilitique ;
1 ictère avec albuminurie chez une syphilitique (ictère catarrhal bénin ou arsenical ?) ;
4 ictères par hépatite d'origine inconnue ;
4 ictères catarrhaux ;

1 leucémie au cours de laquelle a évolué une hépatite avec ictère ;

1 ictère au cours d'une gonococcie avec polysérite.

Chez ces différents malades, les résultats de l'épreuve au benzoate de soude ont été les suivants :

— Dans un cas, le taux d'élimination a été supérieur à 3 : 3,78 ;

— Dans douze cas, il a été inférieur à 3 et compris entre 1,02 et 2,75 ;

— Enfin, trois malades ont été revus et ont montré des taux de 2,93, 1,78 et 1,78, en nette progression sur les résultats des épreuves précédentes (2,21, 1,35, 1,02) et correspondant à l'amélioration constatée chez eux.

Comparons tout d'abord ces résultats à ceux de la clinique : dans le cas d'ictère avec albuminurie chez une syphilitique, l'élimination a été de 3,78. Il s'agissait d'un ictère à type infectieux banal et bénin, évoluant au cours d'une néphropathie : albuminurie à 0,20. Ictère catarrhal ou ictère arsenical ? Quelle qu'en soit l'étiologie, le résultat élevé du test de QUICK, pratiqué dix jours après le début de la maladie, semble montrer que le benzoate est en défaut.

Dans le cas de spirochétose ictérigène, le taux du benzoate était de 2,21, mais il ne faut pas s'attacher à ce résultat, étant donné les signes d'insuffisance rénale : albuminurie à 0,04, P.S.P. à 37 %, urée à 1,30 gr. Le même malade examiné deux mois après a montré, en l'absence de signes rénaux, une élimination normale de benzoate à 2,93.

Enfin, dans le cas de leucémie à manifestations hépatiques, le taux de 2,75 paraît un peu élevé pour les signes cliniques d'insuffisance hépatique : ictère franc, selles mastic, urines acajou, prurit, asthénie.

Dans tous les autres cas, les résultats du benzoate de soude paraissent en parfait accord avec les résultats de la clinique.

Si l'on compare maintenant les résultats du test de QUICK à ceux des autres épreuves pratiquées chez les mêmes malades, on constate :

— Dans l'observation d'ictère avec albuminurie chez une syphilitique, un désaccord total du benzoate à 3,78 avec les autres épreuves et résultats de laboratoire : urobiline, présence de pigments et de sels biliaires dans les urines, bilirubinémie à 32 mgr., galactosurie élevée : 15 ‰, 5 ‰, 1 ‰, 0 ‰. Ce qui semble confirmer l'idée que dans ce cas le taux de benzoate est trop élevé.

— Dans la spirochétose ictérigène, on constate la présence d'urobiline, de pigments et de sels biliaires dans les urines, mais une élimination très faible de galactose, ce qui confirme les perturbations apportées par l'état rénal.

— Dans toutes les autres observations, les résultats des épreuves hépatiques corroborent ceux du benzoate de soude.

En résumé, dans les treize observations d'ictère par hépatite nous trouvons :

— Un résultat faussé par l'état rénal ;

— Un cas où le benzoate paraît être en défaut, encore que des perturbations aient pu, là aussi, être apportées par l'atteinte du rein (albuminurie) ;

— Un résultat douteux dans le cas d'hépatite chez une leucémique ;

— Dix résultats où le benzoate, en parfait accord avec la clinique, est confirmé par la plupart des autres épreuves hépatiques.

II. — Ictères par rétention.

On a depuis longtemps tenté d'obtenir un double renseignement des épreuves d'insuffisance hépatique dans les ictères par rétention : d'une part un renseignement pronostic, sur l'indication et l'évolution post-opératoire ; d'autre part un renseignement diagnostic, la discrimination entre ictère par hépatite et ictère par rétention. Le problème paraît simple : dans les hépatites, les épreuves sont mauvaises, dans les rétentions biliaires elles sont bonnes. Mais, en

pratique, les choses ne se passent pas ainsi. Selon M. CAROLI (*Archives des maladies de l'appareil digestif*, juillet-août 1947) :

« La plupart des épreuves biologiques dont la liste s'allonge d'année en année, prétendent aider à résoudre le problème délicat du diagnostic différentiel, à savoir la séparation des ictères mécaniques et des ictères par rétention...

» Même si nous possédions un ensemble de moyens infaillibles pour déceler à coup sûr les altérations fonctionnelles et anatomiques du foie, on ne serait pas à même pour autant, de résoudre, grâce à l'ensemble de ces tests, le diagnostic différentiel des ictères par rétention, étant donné d'une part la fréquence des ictères mixtes, et parce que, d'autre part, il n'est pas du tout prouvé que dans certains ictères par hépatite, la rétention biliaire ne puisse être due à un trouble isolé de la fonction cholédo-sécrétoire. »

Ce qui nous a précisément frappé dans les observations que nous avons eues à étudier, c'est la concomitance fréquente des altérations hépatiques et des rétentions mécaniques, altérations hépatiques confirmées par la clinique, par l'ensemble des tests de fonctionnement et par l'évolution. Mais, si ce fait enlève quelque peu de valeur aux épreuves biologiques pour la recherche d'un obstacle au niveau du tractus biliaire, puisque les épreuves sont également mauvaises dans tous les cas, il n'en reste pas moins qu'une fois cet obstacle décelé, soit par les signes cliniques, soit radiologiquement, les épreuves hépatiques reprennent toute leur valeur pour l'indication et l'opportunité opératoire et pour le pronostic.

C'est ce que nous allons voir en étudiant vingt et une observations d'ictère par rétention, que nous avons schématisées dans le tableau de la page 31, dans le but principal de comparer le test de QUICK aux autres épreuves biologiques et d'envisager ses résultats en fonction de l'évolution post-opératoire ou seulement médical. Ces vingt et une observations comprennent sept ictères lithiasiques et quatorze non lithiasiques.

Les taux d'élimination de benzoate sont compris entre 0,95 et 3,64 gr., dont quatre cas supérieurs à 3 gr. et dix-huit cas inférieurs à 3 gr.

Dans six observations les résultats nous ont paru discutables ; nous allons les étudier plus en détail.

Observation I. — Début par troubles dyspeptiques, dégoût pour la nourriture, les graisses, asthénie, constipation, pas de vomissements. Au bout de deux mois seulement, apparition d'un ictère à type d'ictère par rétention. Gros foie.

Forte présence d'urobiline, de sels et de pigments biliaires dans les urines.

Bilirubinémie indirecte : 31 unités Van den Berg.

Protides totaux : 75 gr. Sérine/globuline = 1,50.

Prothrombine : 70 %. Thymol test : + 22.

Galactosurie : 18 - 9 - traces - traces.

Benzoate : 3,10 gr.

Diagnostic : ictère par rétention par hypertrophie du sphincter d'Oddi, constaté opératoirement. Confirmation radiomanométrique per-opératoire.

Evolution : exitus post-opératoire.

Observation IV. — Chez un homme de 56 ans, début de la maladie par diarrhée avec paroxysmes, sans fièvre, signes d'insuffisance hépatique. Puis apparition d'un ictère avec urines foncées, selles décolorées, prurit. Gros foie. Imperméabilité relative du cholédoque à l'épreuve du tubage avec sulfate de magnésie.

Présence de sels et pigments biliaires dans les urines.

Bilirubinémie : 73 mgr. - Cholestérol : 0,28 gr.

Benzoate : 3,64 gr.

Diagnostic : ictère par cholédocite.

Evolution : pas d'intervention. Tubages duodénaux. Amélioration.

Dans ces deux observations, les taux de benzoate paraissent trop élevés en face de signes cliniques certains d'insuffisance hépatique, en face aussi du résultat de la galactosurie et du taux de la bilirubinémie. Dans ces deux cas, l'épreuve au benzoate paraît être en défaut.

Observation II. — Chez une femme de 45 ans, crises typiques de colique hépatique. Pas de signes d'insuffisance. Foie légèrement débordant, assez dur.

NUMÉROS	DIAGNOSTIC	UROBILINE	SELS ET PIGMENTS BILIAIRES	BILIRUBINÉMIE	CHOLESTÉROLÉMIE	PROTHROMBINÉMIE	THYMOL TEST	ROSE BENGALE	ÉPREUVE A LA QUININE				ÉPREUVE DE LA GALACTOSURIE PROVOQUÉE				BENZOATE DE SOUDE	GROS FOIE	INTERVENTION	ÉVOLUTION
1	**Ictère par rétention**	++	+++	31 U	2,10	70 %	+ 22						18	9	+	+	3,10	++	+	Mort post - opératoire.
2	**Ictère par lithiase du cholédoque**												26,5	2,7	0	0	3,52	+	+	Guérison.
2	**Ictère par néo du pancréas ou pancréatite**		+	190 mg.					+	+	+	+	24	7	1	0		+	+	
	Même malade après intervention								d +	+	++	++	6	+	3,4	0	3,40			Amélioration.
4	**Ictère par cholédocite**	+	+	73 mg.	0,28												3,64	+	0 Tubages	Amélioration.
5	**Lithiase du cholédoque et pancréatite de la tête**						+ 82						11,2	4,8	1,1	0	1,08	0	+	Guérison.
6	**Ictère par néo des voies biliaires**	+		35 U					+	0	0	+	41	38	25	18	0,95	++	+	Mort porst - opératoire.
7	**Ictère par rétention, périviscérite**	+	+	6 U	2,30				+	+	++	++					1,53	0	+	Amélioration.
8	**Ictère lithiasique**	+	+	46 mg.	1,70			6 mg.	+	+	+	+	17	21	0,9	0	1,94	++		
9	**Ictère par néo des voies biliaires**	+	+						+	++	+	++					1,68	+	+	Mort après deux mois.
10	**Ictère par calcul du cholédoque**	+	0						0	0	0	0	3,1	4,2	2	1,1	1,82	0	+	
	Même malade après intervention								++	++	++	++	10	7	3	0	1,78			Etat stationnaire.
11	**Ictère par néo du pancréas**	++	++	95 mg.	2,05			11 mg.					0	2	0	0	1,86	+	+	Mort après huit jours.

NUMÉROS	DIAGNOSTIC	UROBILINE	SELS ET PIGMENTS BILIAIRES	BILIRUBINÉMIE	CHOLESTÉROLÉMIE	PROTHROMBINÉMIE	THYMOL TEST	ROSE BENGALE	ÉPREUVE A LA QUININE				ÉPREUVE DE LA GALACTOSURIE PROVOQUÉE				BENZOATE DE SOUDE	GROS FOIE	INTERVENTION	ÉVOLUTION
12	**Ictère par néo des voies biliaires**.....	+	+	102 mg.	3,50			11,6					7,2	1,1	+	0	1,37	+	+	Mort post - opératoire.
13	**Ictère par néo de la tête ou pancréatite**.	+	+	13,8 U	1,89	35 %	+ 35						11,2	5,8	+	0	1,02	++	+	
14	**Ictère par néo du pancréas**.....	+	+++	76 U	2,95												1,06	+	0	Aggravation.
15	**Ictère par rétention, lithiase probable**.	+	+	180 mg.	1,65								9	0	0	0	1,23		Refusé tubages	
	Même malade après traitement.....			8 mg.									1,2	1,4	0,8	0	2,86			Amélioration.
16	**Ictère par rétention, origine lithiasique**.	++	++	80 mg.	3,41	100 %							18	4,7	+	+	1,96	+	0 Tubages	Amélioration. Mort par ictus
17	**Ictère par rétention par adénopathies néoplasiques**	+	+	5 mg.	1,60				++	++	+	+	4	+	+	+	2,07	+	0	Décès.
18	**Ictère par rétention, néo estomac opéré**.	++	++		4,50				+	+	+	+	5	0	+	0	1.03	+	0	Décès.
19	**Ictère par lithiase biliaire probable**...	+	++		1,80			17					8	12	0,9	0	2,59	0	0	
20	**Ictère par lithiase du cholédoque (?)**...	+	++	100 mg.	3								4,7	6,4	2,5	0		0	0 Tubages	
	Même malade deux mois après.....				1,5								3,4	5,6	0	0	2,45			Grosse amélioration.
21	**Ictère par rétention**.....	+	+		4,05								9,9	16	7	0	1,04	+		
	Même malade un mois après.....												2,6	8	0	0	1,35		+	

Galactosurie : 26 - 2,7 - 0 - 0.
Benzoate : 3,52 gr.
Diagnostic : ictère par lithiase du cholédoque.
Evolution : intervention, guérison.

Observation XI. — Ictère chronique à évolution lente, progressive ; ballonnement abdominal, pesanteur gastrique. Urines foncées, abondantes.

Forte quantité d'urobiline, de sels et de pigments biliaires dans les urines.
Bilirubinémie : 95 mgr. - Cholestérol : 2,05 gr.
Rose bengale : 11,04.
Galactosurie : 0 - 2 - 0 - 0.
Benzoate de soude : 1,86 gr.
Diagnostic : ictère par cancer de la tête du pancréas.
Evolution : intervention. Exitus dans les jours suivants l'opération (par hémorragie).

Observation XII. — Chez un malade de 53 ans, présentant des antécédents de crises douloureuses avec ictère dans l'hypocondre droit, s'installe un ictère à type d'ictère par rétention. Grosse vésicule. Gros foie.

Forte quantité d'urobiline, de sels et de pigments biliaires dans les urines.
Bilirubinémie : 102 mgr. - Cholestérol : 3,50 gr.
Rose bengale : 11,6 mgr.
Galactosurie : 7,2 - 1,1 - 0 - 0.
Benzoate de soude : 1,37 gr.
Diagnostic opératoire : cancer des voies biliaires.
Evolution : exitus huit jours après l'opération.

Observation XVIII. — Ictère par rétention survenu progressivement chez un malade de 49 ans, opéré trois ans auparavant de gastrectomie pour néo du pylore. Température à 39°, foie hypertrophié, ni dur ni douloureux, régulier, sans nodosité. Vésicule non perceptible.

Forte présence d'urobiline, de sels et de pigments biliaires.

Cholestérol : 4,5 gr.
Quinine : + - + - + - +.
Galactosurie : 5 - 0 - traces - 0.
Benzoate : 1,03 gr.
Evolution : exitus dans le Service, sans intervention. Autopsie impossible.

Dans ces quatre observations, on peut dire qu'il y a dissociation entre la galactosurie d'une part et, d'autre part, le benzoate confirmé, la plupart du temps, par les autres épreuves de laboratoire et par la clinique.

Dans tous les autres cas portés au tableau des pages 32-33, l'épreuve de QUICK a paru confirmer la clinique, l'évolution et la plupart des autres épreuves biologiques.

En résumé, nous pouvons considérer qu'il y a parmi les vingt et une observations d'ictère par rétention, deux cas où le test au benzoate paraît être en défaut, quatre cas litigieux où il n'y a pas accord entre les différentes épreuves, et en particulier : galactosurie et benzoate, et quinze résultats où le benzoate de soude confirme les données cliniques, Ces résultats comparés à ceux des ictères par hépatite. précédemment étudiés, nous permettent-ils d'accorder une valeur à l'épreuve de QUICK dans le diagnostic différentiel des deux affections ?

Comme nous le disions au début de ce paragraphe, il n'y paraît pas ; en effet, si l'on s'en tient aux seuls chiffres globaux d'élimination, sans tenir compte des échecs ni des cas douteux, on trouve sur treize cas d'ictère par hépatite :

1 benzoate supérieur à 3 gr. ;
12 benzoate inférieurs à 3 gr. ;

et sur vingt et un cas d'ictère par rétention :

4 benzoate supérieurs à 3 gr. ;
18 benzoate inférieurs à 3 gr.

Il semble bien difficile de tirer une conclusion diagnostique de l'étude de ces chiffres. Il est juste de dire que dans la plupart des cas le benzoate de soude a été pratiqué peu avant l'intervention, donc tardivement, et qu'on lui demandait surtout un renseignement d'ordre pronostic.

Quelle est donc la valeur pronostique de l'épreuve dans les cas d'ictère par rétention ? Si, pour chaque malade, on s'en tient à un seul chiffre d'élimination de benzoate correspondant à un test pratiqué le plus souvent à une phase de l'ictère où la clinique incite à conseiller l'intervention, les résultats n'apparaissent pas d'une manière évidente :

Un malade présentant un taux d'élimination de 1,86 gr. est mort des suites opératoires, un autre n'ayant éliminé que 1,08 gr. a parfaitement guéri. Un troisième présentant un taux de 1,82 gr. n'a jamais été amélioré par l'intervention et a quitté l'hôpital dans un état stationnaire.

Il semble que pour fonder un pronostic, on doive s'adresser à plusieurs épreuves à la fois, les comparer entre elles, et non pas tirer une conclusion définitive, mathématique, d'un chiffre isolé. Dans certains cas où le benzoate a été pratiqué à deux reprises, le premier dès l'arrivée du malade, le second au bout de quelques jours, l'épreuve a pris une bien plus grande valeur. Ainsi (observation X), une malade présentant un ictère dû à un calcul du cholédoque, eut une première fois une élimination de 1,82 gr. de benzoate, trois mois après à la suite de l'intervention (simple drainage) elle n'éliminait que 1,78 gr. Elle ne devait jamais s'améliorer.

Une autre observation (obs. XV), présentant également une lithiase du cholédoque, élimina une première fois 1,23 gr. On pratiqua plusieurs tubages et une deuxième épreuve montra un taux de 2,86 gr. de benzoate ; on continua le traitement et la malade fut très améliorée.

Ainsi, pour conclure ce paragraphe, nous pouvons dire que l'épreuve de l'hippuricurie dans les ictères par rétention a :

— Une valeur médiocre dans le diagnostic différentiel avec les ictères par hépatite ;

— Une valeur pronostique meilleure à condition de l'utiliser en comparaison avec d'autres épreuves et surtout de la répéter au fur et à mesure de la maladie.

III. — Cirrhoses.

Les cirrhoses, au nombre de vingt-sept, ont donné les résultats suivants :

Quatre observations ont montré une élimination de benzoate de soude supérieure à 3 ou très voisine de ce chiffre : 2,93, 3,05, 3,40, 3,72.

Les autres malades, soit vingt-trois, ont indiqué des taux inférieurs à 3 et s'étageant de 0,56 à 2,51.

Deux malades ont été revus : l'un, qui présentait au premier examen un taux de 0,96, montrait au bout de deux mois une élimination de 3,15 et au bout de trois ans 2,90 gr., ce qui correspondait parfaitement à l'évolution de la maladie et aux résultats des autres tests ; l'autre, qui éliminait la première fois 1,25 gr. de benzoate, éliminait au deuxième examen 1,86 gr., ce qui indiquait, comme la clinique, l'état à peu près stationnaire de la maladie.

Parmi ces vingt-sept observations, quelles sont celles dont le résultat de l'épreuve de Quick est en désaccord, soit avec la clinique, soit avec les autres examens de laboratoire ?

Observation I. — Cirrhose grave, d'origine éthylique ; terminaison par exitus au bout de deux mois.

Benzoate de soude : 3,72 gr.

Présence d'urobiline et de sels biliaires dans les urines.

Epreuve à la quinine : + - + - + - +.

Epreuve de la galactosurie provoquée : 5 ‰ - 30 ‰ - 45 ‰.

Le résultat du benzoate est donc en opposition avec les signes cliniques et l'évolution fatale. Il n'est pas confirmé par les autres tests biologiques. Ici l'épreuve au benzoate est en défaut.

Observation II. — Cirrhose maligne avec ictère progressif, gros foie, ascite... terminée par la mort. Cœur : gros souffle systolique de la pointe.

Benzoate : 2,93 gr.

Bilirubinémie : 9,8 unités Van den Berg.

Epreuve à la quinine : + - +++ - +++ - +++.

Par ailleurs, albuminurie : 0,20.

Tension artérielle : 16-5. Indice 7.

Il y a donc désaccord entre le benzoate d'une part, la clinique et les examens de laboratoire d'autre part, mais désaccord explicable peut-être par l'insuffisance rénale.

Observation VII. — Cirrhose cardio-tuberculeuse.

Benzoate : 0,64 gr.

Présence de pigments, de sels biliaires et d'urobiline dans les urines.

Bilirubinémie : 35 mgr.

Cholestérol : 0,91.

Galactosurie : 8 °/oo - 0 - 0.

Le taux relativement faible de la galactosurie peut être expliqué par l'absence d'une poussée parenchymateuse chez le malade déjà cirrhotique depuis six mois.

Observation VIII. — Cirrhose bronzée d'origine éthylique, sans ascite ni diabète, mais avec un foie énorme. Evolution vers l'amélioration.

Ni urobiline, ni pigments, ni sels biliaires.

Bilirubinémie : 1,1 unités Van den Berg.

Quinine : 0 - 0 - 0 - +.

Galactosurie : 4,8 - + - 0 - 0.

Benzoate de soude : 1,53 gr.

Ici le taux de benzoate semble un peu faible pour une atteinte parenchymateuse dont l'évolution s'est révélée favorable. En outre, l'épreuve de la galactosurie est normale et les autres tests subnormaux.

Observation X. — Cirrhose avec *delirium tremens*. Gros foie ; pas d'amélioration pendant son séjour dans le Service.

Benzoate : 2,01 gr.

Forte présence d'urobiline, de pigments et de sels biliaires.

Bilirubinémie : 4 mgr.

Cholestérol : 0,80.

Quinine : 0 - + - + - +.

Galactosurie : 2,8 - 1,5 - + - +.

Les signes et l'évolution clinique confirment le résultat du benzoate et des autres épreuves, à l'exception de la galactosurie qui peut paraître paradoxalement bonne.

Observation XIII. — Cirrhose au début, sans ascite, avec signes d'imprégnation éthylique. Gros foie, bruits du cœur sourds, œdèmes des membres inférieurs.

Benzoate : 1,65 gr.

Cholestérol : 1,54 gr.

Protides : 55 gr. - Sérine/globuline = 1,7.

Quinine : + - ++ - + - +.

Galactosurie : 2,5 - 0,5 - 0 - +.

Le benzoate, en accord avec la quinine, mais en désaccord avec les autres examens, et en particulier la galactosurie, paraît un peu faible pour les signes cliniques réduits et l'évolution bénigne. Les troubles du métabolisme de l'eau, extériorisés par les œdèmes, peuvent expliquer cette élimination insuffisante.

Observation XXVII. — Cirrhose au début, sans ascite. Ethylisme avoué. Gros foie dur et régulier. Varicosités.

Benzoate : 2,25 gr.

Pas d'urobilinurie, ni sels, ni pigments biliaires.

Cholestérol : 1,50 gr.

Rose bengale : 1,6 mgr.

Quinine : 0 - 0 - 0 - 0.

Galactosurie : 2,10 - 1,9 - 0 - 0.

Le résultat du benzoate semble mieux correspondre à l'aspect clinique de la maladie qu'aux autres examens avec lesquels il est en contradiction.

En résumé, sur vingt-sept observations, nous avons obtenu les résultats suivants :

— Dans un cas (obs. I), l'épreuve au benzoate paraît avoir été en défaut ;

— Un résultat a été faussé par l'insuffisance rénale ;

— Dans deux cas (obs. VIII et XIII), les taux de benzoate ont paru un peu faibles par rapport à l'évolution clinique et aux autres épreuves ;

— Dans trois cas (obs. VII, X et XXVII) les résultats de l'épreuve de Quick confirmant l'aspect clinique, se sont trouvé infirmer deux fois l'épreuve de la galactosurie provoquée et une fois la galactosurie, la quinine, le rose bengale et l'urobilinurie ;

— Chez les vingt autres malades, les indications données par l'épreuve au benzoate, par la clinique et la plupart des autres tests, sont en corrélation.

En étudiant ces vingt-sept observations de cirrhose, on est frappé par le fait que, dans les cas de cirrhose à petit foie, rapidement évolutive et toujours fatale, les taux de benzoate de soude paraissent dans l'ensemble assez faibles : 2,42, 1,90, 1,20, 1,05, 0,99.

On pouvait se demander si dans cette catégorie de malades l'épreuve de QUICK n'avait pas une valeur pronostique particulière. C'est pourquoi on a classé les observations en :

— Cirrhoses à petit foie, toujours et rapidement fatales ;

— Cirrhoses à gros foie, évoluant rapidement vers la mort ;

— Cirrhoses à gros foie, peu évolutives ou améliorées par le traitement.

L'étude des taux de benzoate dans les trois catégories a donné les résultats suivants :

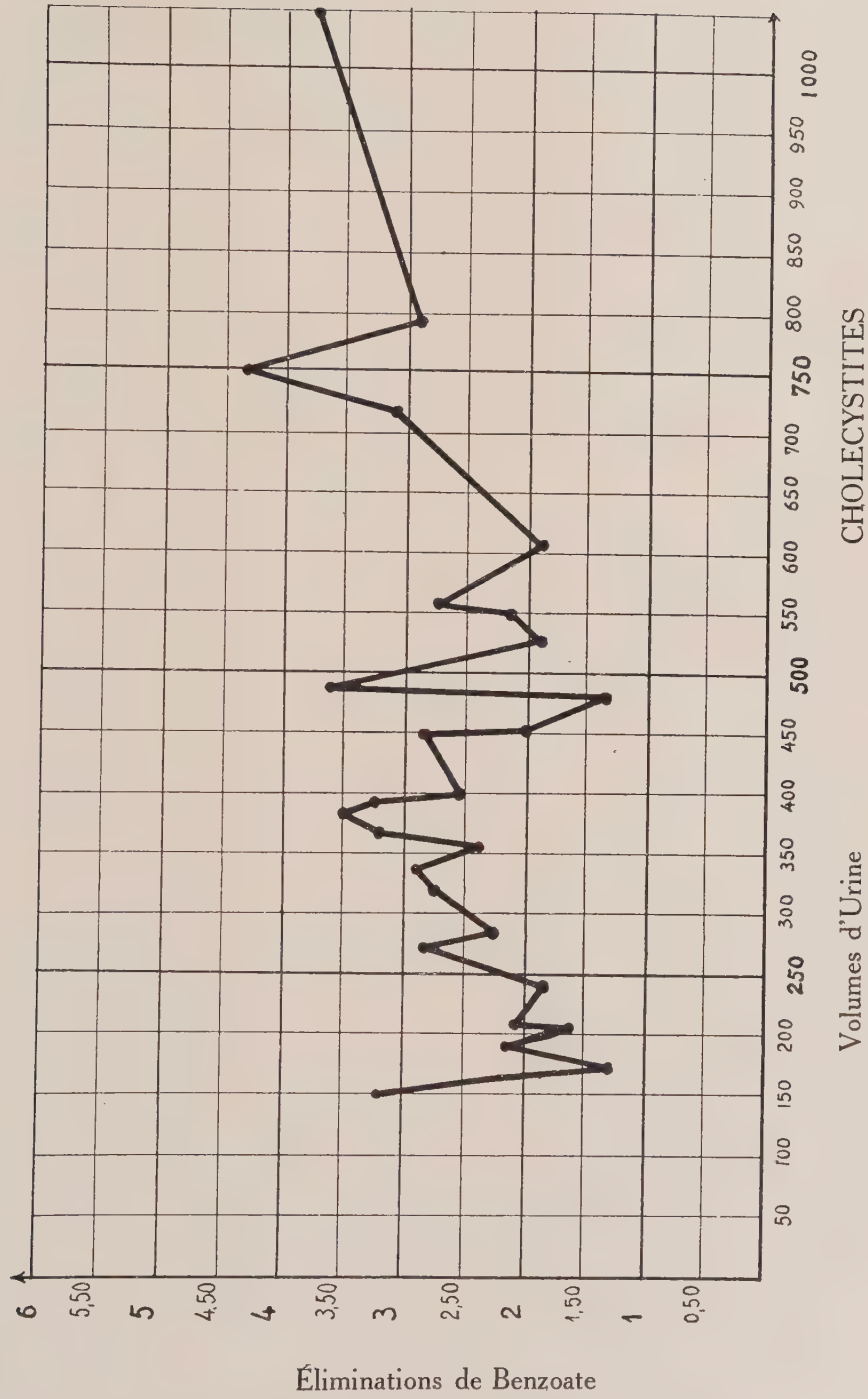
	Cirrhoses à petit foie	*Cirrhoses à gros foie aggravées*	*Cirrhoses à gros foie améliorées*
Benzoate de soude supérieur à 2 gr.....	20 %	17 %	59 %
Benzoate de soude inférieur à 2 gr.....	80 %	83 %	41 %

En outre, dans les cirrhoses à gros foie améliorées, un seul taux a été inférieur à 1 gr. (0,96).

Il semble donc que l'on puisse dire, en présence d'une cirrhose, qu'un taux inférieur à 2 gr., et à plus forte raison inférieur à 1 gr., est un élément valable de pronostic fâcheux.

IV. — CHOLÉCYSTITES.

Il est intéressant d'étudier les épreuves hépatiques, et en particulier le test du benzoate de soude, au cours des


6
5,50
5
4,50
4
3,50
3
2,50
2
1,50
1
0,50
50 100 150 200 250 300 350 400 450 500 550 600 650 700 750 800 850 900 950 1000
Éliminations de Benzoate
Volumes d'Urine
CHOLECYSTITES

affections vésiculaires, car les réactions hépatiques au cours de ces affections sont habituelles. Au milieu des symptômes bruyants des cholécystites, les signes proprement hépatiques passent souvent inaperçus ou sont difficilement décelables ; dans ces cas, la pratique des épreuves de laboratoire peut renseigner le praticien sur la qualité de la cellule hépatique, peut permettre de poser une indication opératoire ou de fonder un pronostic.

Nous avons réuni trente-deux observations de cholécystite comprenant six cholécystites lithiasiques contrôlées radiologiquement ou chirurgicalement, et vingt-six cholécystites d'origines diverses.

Dans douze cas, le taux d'élimination du benzoate a été supérieur à 2,90 gr. et compris entre 2,90 et 4,40 ; dans vingt cas, ce taux a été inférieur à 2,80 gr. et compris entre 1,29 et 2,80 gr.

Etudions, parmi ces trente-deux observations, celles dont le résultat du benzoate de soude paraît discutable.

Observation I. — Cholécystite non calculeuse avec signes d'insuffisance hépatique. Gros foie.

Cholestérol : 1,60.

Quinine : +++ - ++++ - ++ - +++.

Galactosurie : 28,60 - 6,80 - 2,45 - 1,70.

Benzoate : 2,96.

Observation III. — Lithiase biliaire contrôlée radiologiquement, avec signes d'insuffisance hépatique.

Cholestérol : 1,40.

Quinine : + - +++ - +++.

Galactosurie : 9,90 - 5,50 - 1,50 - traces.

Benzoate : 3,78.

Observation VI. — Crises aiguës de cholécystite avec signes d'insuffisance hépatique. Ethylisme probable. Foie normal.

Bilirubine : 8 mgr.

Cholestérol : 2 gr.

Quinine : 0 - ++ - ++ - +.

Galactosurie : 11,8 - 1,5 - traces - traces.
Benzoate : 2,95 gr.

Dans ces trois observations, les taux d'élimination élevés de benzoate sont en opposition avec les résultats des autres épreuves, en particulier la galactosurie et la quinine, et contredisent l'évolution clinique qui, dans les trois cas, fut empreinte de gravité. Dans ces trois cas, l'épreuve au benzoate paraît être en défaut.

Observation XIV. — Cholécystite aiguë post-grippale, avec subictère et signes légers d'insuffisance hépatique. Rapidement améliorée.

Pas d'urobiline, ni sels, ni pigments biliaires.
Galactosurie : 5 °/°° - 1,60 °/°° - 0 - 0.
Benzoate : 1,64 gr.

Observation XXIII. — Cholécystite chronique. Pas d'ictère. Urines normales. Selles non décolorées. Foie de dimensions normales.

Réaction de B.W. : +++.
Bile : nombreux germes microbiens.
Cholestérol : 1,40.
Galactosurie : 4,09 °/°° - traces - traces.
Benzoate : 1,29 gr.

Observation XXXI. — Crises de colique hépatique datant de trois ans, d'étiologie inconnue. Pas d'ictère. Gros foie largement débordant. Traitement par l'Uroformine. Guérison.

Cholestérol : 1,50.
Galactosurie : 2 °/°° - 0 - 0 - 0.
Benzoate : 2,14.

Chez ces trois malades, les taux de benzoate paraissent un peu faibles, étant donné l'absence de signes cliniques d'insuffisance hépatique. En outre, ils sont en désaccord avec les autres examens de laboratoire.

Dans les observations : V (cholécystite lithiasique), XVII (dyspepsie hyposthénique d'origine vésiculaire), XIX, XXII, XXX (cholécystites non lithiasiques), les résul-

tats de l'épreuve de QUICK, confirmant l'aspect clinique de la maladie et corroborés par les résultats des autres épreuves pratiquées (cholestérolémie, bilirubinémie, épreuve à la quinine) se sont trouvés en opposition avec les taux de la galactosurie provoquée. Dans l'observation V le benzoate était bon, la galactosurie est apparue franchement mauvaise. Dans les observations XVII, XIX, XXII et XXX, le benzoate étant très inférieur à 3 gr., la galactosurie s'est montrée paradoxalement bonne. Nous reviendrons plus tard sur l'explication de ce fait.

Enfin, dans un cas de lithiase vésiculaire, la présence de signes d'insuffisance rénale n'a pas permis d'ajouter foi au résultat du benzoate de soude.

En résumé, sur les trente-deux observations de cholécystites, l'épreuve au benzoate de soude semble avoir été en défaut dans trois cas. Dans trois autres cas, le taux d'élimination de benzoate a paru un peu faible pour une atteinte parenchymateuse cliniquement légère. Un résultat faussé par l'insuffisance rénale doit être considéré comme nul. Dans vingt-cinq cas, le résultat de l'épreuve de QUICK est conforme aux données cliniques.

V. — CANCERS DU FOIE.

Les cancers du foie, au nombre de douze, comprennent trois cancers primitifs et neuf cancers secondaires.

Dans un cas, l'élimination du benzoate de soude a été supérieure à 3 (3,16), dans onze cas, elle a été inférieure à 3 et comprise entre 0,60 et 2,60. La moyenne d'élimination est très faible puisqu'elle est seulement de 1,48.

OBSERVATION I. — Cette observation concerne un malade de 40 ans, présentant des douleurs à type de colique dans l'hypocondre droit, de l'asthénie, du subictère, de l'anorexie, des selles décolorées, des urines foncées, de la diarrhée. Le foie est énorme, occupant tout l'étage supérieur de l'abdomen. Il y a de l'ascite, un signe du

glaçon. Et pourtant, le taux d'élimination de benzoate est de 3,16. Par ailleurs, les autres examens montrent :

Cholestérol : 1,18.

Bilirubinémie directe : retardée ; indirecte : 1,8 unités Van den Berg.

Galactosurie : 7,1 - 6,8 - 1,20 - 0.

Le malade quitte le Service, mourant.

C'est là un cas discutable où l'évolution est fatale, le benzoate très bon et les autres épreuves médiocres.

Observation V. — Dans cette observation, il s'agit d'un cancer du foie secondaire à un néo primitif du pancréas. La malade de 54 ans présente des douleurs très violentes dans l'hypocondre droit, des coliques, des selles liquides, très fétides. Le foie descend jusqu'à l'ombilic, le teint est jaune paille, sans ictère. Ni ascite, ni œdème. La malade meurt dans le Service au bout de deux mois. Les examens montrent :

Présence d'urobiline, de sels et de pigments biliaires dans les urines.

Coefficient de Maillard : 0,28.

Quinine : ++ - ++ - +++ - ++++.

Galactosurie : 2,80 - 1,50 - traces - traces.

Benzoate de soude : 0,98 gr.

Le benzoate, en accord avec la clinique et le laboratoire, s'oppose à la galactosurie qui est très bonne.

Dans les dix autres observations, la plupart des résultats concordent.

Il est intéressant de remarquer que dans les cancers du foie, l'hippuricurie est très faible, puisque la moyenne de 1,48 est la plus faible que nous ayons trouvée jusqu'ici, tandis que pratiquée chez les mêmes malades, la galactosurie, sans être toujours normale, est rarement très élevée. Au contraire, dans les cirrhoses à gros foie, les taux de benzoate sont plus élevés, puisque la moyenne atteint 1,96 gr., et les galactosuries sont, dans l'ensemble, beaucoup plus mauvaises que dans les cancers. Cette dissociation benzoate-galactose, opposée dans les deux catégories de

malades, peut prendre toute son importance dans le diagnostic différentiel des cirrhoses et des cancers du foie.

Pour résumer ce paragraphe, on peut dire que dans un cas (obs. I) l'épreuve au benzoate paraît être en défaut, tandis que dans les dix autres cas, les résultats sont conformes aux données cliniques.

VI. — Petites insuffisances hépatiques.

Sous ce titre de « petites insuffisances hépatiques » nous avons réuni trente-huit observations concernant des insuffisances hépatiques pour la plupart très légères. A l'exclusion de tous les ictères, des cirrhoses, des réactions hépatiques des cholécystites, ces observations comprennent :

16 cas d'insuffisance hépatique sans étiologie précisée ;
19 cas d'éthylisme ;
1 cas d'urticaire ;
1 cas d'œdème anaphylactique ;
1 intoxication alimentaire.

Seize fois, le taux d'élimination de benzoate a été supérieur à 3 ou très voisin de ce chiffre, et compris entre 2,97 et 3,97. Notons que, dans un cas, une erreur de technique ou de laboratoire a fait que le taux d'acide benzoïque trouvé était supérieur à celui du benzoate théoriquement absorbé, c'est-à-dire 6 gr. Dans treize cas, le benzoate a été compris entre 2 et 3 gr. Dans neuf cas, il a été inférieur à 2 gr.

Parmi ces observations, étudions celles dont le taux de benzoate peut prêter à discussion :

Observation VI. — Ethylisme avec quelques signes cliniques d'insuffisance hépatique. Léger subictère.
Cholestérol : 1,70.
Protides : 72 gr. - Sérine/globuline = 2,2.
Bilirubine : 1,2 unités Van den Berg.
Quinine : 0 - 0 - traces - traces.

Galactosurie : 8,5 - 4,5 - 0 - 0.
Benzoate : 3,06 gr.

Observation VII. — Petite insuffisance hépatique chronique chez une malade de 50 ans, avec crises douloureuses dans l'hypocondre droit, nausées, vomissements, asthénie. Dans les antécédents lointains : ictère.
Cholestérol : 1,65.
Bilirubine indirecte : 1,2 unités Van den Berg.
Galactosurie : 14,5 - 1 - 0 - 0.
Benzoate : 3,87 gr.

Observation VIII. — Petites crises douloureuses dans l'hypocondre droit, quelques vomissements bilieux, urines foncées, selles un peu décolorées, subictère, prurit. Quelques signes fonctionnels d'éthylisme.
Cholestérol : 1,82.
Bilirubine : 0,7 unités Van den Berg.
Quinine : ++ - ++ - +++ - ++++.
Galactosurie : 22,5 - 13,3 - 3,9 - traces.
Benzoate : 3,25.

Observation XXXV. — Quelques douleurs dans l'hypocondre droit, dégoût électif pour certains aliments, alternatives de diarrhée et de constipation.
Quinine : + - ++ - ++++ - ++++.
Galactosurie : 10,2 - 1,7 - traces - traces.
Benzoate : 3,28 gr.

Dans ces quatre observations, le taux de benzoate paraît trop élevé pour des signes certains d'atteinte hépatique et pour des résultats médiocres des autres épreuves.

Dans deux cas (obs. III et XIV) un benzoate élevé s'oppose à une galactosurie mauvaise, dans un cas (obs. XXV) un benzoate faible est infirmé par une galactosurie normale.

Enfin, dans les observations XIII et XXXVIII, l'insuffisance rénale apporte des perturbations qui empêchent de tenir compte des résultats de l'hippuricurie.

En résumé, sur trente-huit observations d'insuffisance hépatique légère, on a obtenu les résultats suivants :

— Quatre cas où les résultats du benzoate ne correspondent pas aux signes cliniques ;

— Trois cas discutables de dissociation entre le benzoate et les autres tests biologiques ;

— Deux résultats faussés par l'atteinte rénale ;

— Vingt-neuf cas où les résultats du benzoate paraissent en conformité avec la clinique et les autres épreuves.

Chez ces petits insuffisants hépatiques, on a pu relever un nombre important d'alcooliques. Dans dix-sept cas d'imprégnation éthylique, la plupart présentait des signes de gastrite éthylique simple, dans laquelle il y a déjà, classiquement, une atteinte légère de la cellule hépatique. Quelques-uns montraient des signes certains d'atteinte hépatique : on pourrait les classer dans la catégorie des « précirrhotiques » au début. Chez ces différents malades, on peut se demander si le taux de benzoate permet de prévoir l'évolution de la maladie, peut indiquer si le malade s'oriente vers la guérison ou vers la cirrhose.

	Gastrites éthyliques	*Précirrhoses*
Benzoate de soude supérieur à 3	4 cas : 40 %	3 cas : 44 %
Benzoate de soude compris entre 2 et 3	5 cas : 50 %	2 cas : 28 %
Benzoate de soude compris entre 1 et 2	1 cas : 10 %	2 cas : 28 %

Les chiffres obtenus, que l'on peut voir dans le tableau ci-dessus, n'ont pas répondu à cet espoir, et il y a trop peu de différence entre les résultats des deux catégories pour que l'on puisse en tirer une conclusion sur l'évolution de l'atteinte hépatique.

En outre, le nombre élevé de cas dans lesquels le benzoate est normal ou subnormal chez des malades présentant des

signes légers mais certains d'altération hépatique, conduit à penser que l'épreuve de QUICK n'est pas assez sensible pour traduire une atteinte légère du foie. Il est possible que la fonction de synthèse du glycocolle résiste davantage à une atteinte hépatique que celle du métabolisme du galactose par exemple. Aussi, elle ne paraîtrait atteinte que lorsqu'il y a lésion de la cellule hépatique et pas simplement trouble fonctionnel.

Chapitre IV

DISCUSSION ET INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

L'étude des résultats de l'épreuve dans les différents syndromes hépato-vésiculaires nous a montré l'existence de trois catégories d'observations :

— Celles où le test de Quick, corroborant les signes cliniques, est confirmé par les autres épreuves d'insuffisance hépatique ;

— Celles où le test de Quick, en rapport avec les signes cliniques, s'oppose aux résultats de l'une ou l'autre épreuve biologique ;

— Celles, enfin, où le test de Quick, paradoxalement élevé ou faible, paraît être en défaut.

I. — Les résultats concordants.
Valeur du test au benzoate de soude.

Dans les différents syndromes étudiés, nous avons pu noter un bon nombre d'observations où les résultats du benzoate confirment ceux de la clinique et de la plupart des autres épreuves :

10 sur 13 dans les ictères par hépatite ;
15 sur 21 dans les ictères par rétention ;
20 sur 27 dans les cirrhoses ;
20 sur 32 dans les cholécystites ;
9 sur 11 dans les cancers du foie ;
29 sur 38 dans les petites insuffisances hépatiques.

Notons en outre que, parmi les cas litigieux, où il y a dissociation entre les différentes épreuves hépatiques, un

bon nombre sont à l'actif de l'épreuve au benzoate. Nous y reviendrons plus loin.

Quelle est, dans ces différents cas, la valeur clinique du taux d'acide hippurique éliminé, quelles conclusions tirer de l'importance de ce chiffre ?

Au point de vue purement diagnostic, on peut dire, d'après l'expérience clinique, que des taux faibles correspondent à une atteinte de la cellule hépatique, que des taux élevés (supérieurs à 3) montrent l'intégrité du foie, au moins en ce qui concerne la formation du glycocolle. Cette valeur diagnostique est bonne pour différencier les cirrhoses à gros foie et les cancers, à condition de coupler l'épreuve avec celle de la galactosurie. Elle est médiocre dans le diagnostic différentiel des ictères par hépatite et des ictères par rétention. Elle est faible pour déceler une insuffisance hépatique au début, et il faut un degré relativement élevé d'altération hépatique pour que le test la traduise.

Au point de vue pronostic, cette épreuve est surtout intéressante pour prévoir l'évolution post-opératoire des ictères par rétention, et l'évolution des cirrhoses. Toutefois, on peut redire ce qui a été dit à propos des ictères par rétention : bien qu'en principe la gravité de l'altération cellulaire soit proportionnelle aux taux d'élimination, il est prudent de ne pas s'attacher à un chiffre isolé, mais de le comparer aux résultats des autres épreuves, et surtout d'étudier les variations de l'hippuricurie en répétant l'épreuve à court intervalle durant l'évolution de la maladie.

II. — Le benzoate de soude comparé aux autres épreuves d'insuffisance hépatique.

La connaissance de cas où le test de Quick est en contradiction avec l'une ou l'autre des épreuves d'insuffisance hépatique, nous amène à comparer les résultats de l'épreuve du benzoate de soude avec les autres tests.

Epreuve de la galactosurie provoquée.

Dans le tableau de la page 53 on a porté, en face de chaque épreuve, le nombre de cas dans lesquels cette épreuve a

été pratiquée en même temps que le test de l'hippuricurie, le nombre de cas dans lesquels il y a accord et désaccord entre les deux épreuves et les pourcentages. On y voit que dans quatre-vingt-seize cas où la galactosurie a été pratiquée concurremment au benzoate de soude, 70 % des cas ont montré des résultats parallèles des deux épreuves, tandis que 30 % donnaient des résultats opposés. Ce sont ces derniers cas qu'il faut expliquer.

Sur ces 30 % de cas, on constate que 24 % ont indiqué un taux de benzoate faible alors que la galactosurie était bonne, et que 6 % ont montré un taux de benzoate élevé tandis que la galactosurie était franchement mauvaise. Dans les premiers, il s'agissait presque toujours d'une atteinte hépatique chronique ou à évolution longue, dans laquelle les épreuves hépatiques étaient pratiquées en dehors de toute poussée évolutive. Dans les seconds, il s'agissait au contraire d'atteinte passagère de la cellule hépatique — ictères catarrhaux bénins, poussées d'insuffisance hépatique — ayant évolué rapidement vers la guérison. Ceci confirme l'opinion généralement admise que l'épreuve au benzoate, épreuve de base, permet d'apprécier un « fond d'insuffisance fonctionnelle » du foie, tandis que, selon l'expression de FIESSINGER, l'épreuve au galactose mesure la « poussée évolutive de parenchymatose ».

	Nombre total de cas	*Nombre de cas accord avec le benzoate*	*Pourcentage*	*Nombre de cas désaccord avec le benzoate*	*Pourcentage*
Galactosurie.....	96	67	70 %	29	30 %
Quinine.....	58	45	78 %	13	22 %
Rose bengale	17	10	59 %	7	41 %
Urobilinurie.....	94	61	65 %	33	35 %
Cholestérolémie.....	92	43	47 %	49	53 %
Bilirubinémie	53	41	77 %	12	23 %

Il y a donc intérêt à comparer toujours les deux épreuves, et même, comme le font certains auteurs (CAROLI) à ne les pratiquer que couplées. En modifiant quelque peu la technique, « la possibilité, disent-ils, qu'il y a de combiner d'une façon simultanée l'épreuve de la galactosurie et de l'hippuricurie, vient de la concomitance dans le temps de l'utilisation du galactose par le foie et de la conjugaison glycocolle-acide benzoïque ; ce procédé supprime d'autre part les réactions d'intolérance digestive du benzoate de soude ».

Epreuve à la quinine.

On voit, dans le tableau de la page 53 que chez cinquante-huit malades sur lesquels ont été pratiqués l'épreuve à la quinine et le test de QUICK, 78 % des cas ont montré un résultat parallèle des deux épreuves, et 22 % un résultat opposé.

Etant donné l'analogie de principe de cette épreuve d'élimination avec la galactosurie et avec le benzoate, il paraît intéressant de comparer les résultats des trois épreuves. Chez quarante-trois malades, elles ont été pratiquées simultanément. Dans vingt-deux cas, soit la moitié, les résultats des trois épreuves ont été parallèles ; dans vingt et un cas, l'une des épreuves a indiqué un résultat opposé à celui des deux autres.

Quelles sont les deux épreuves qui se sont accordées le plus fréquemment ? On trouve que :

— Le benzoate et la galactose ont été d'accord dans 70 % des cas ;

— La quinine et la galactose dans 60 % des cas ;

— Le benzoate et la quinine dans 78 % des cas.

Ces deux dernières épreuves semblent donc montrer assez fréquemment des résultats parallèles.

Epreuve du rose bengale.

Cette épreuve, pratiquée chez dix-sept malades, montre 59 % de résultats en accord avec ceux du test au benzoate de soude.

Comparée, chez les mêmes malades, aux épreuves de la galactosurie et de la quinine, elle montre :

— 60 % de résultats parallèles à ceux de la galactosurie ;

— 77 % de résultats parallèles à ceux de la quinine.

Thymol test de Mac Lagan et temps de prothrombine.

C'est dans un trop petit nombre d'observations qu'ont été pratiqués le test au thymol de Mac Lagan et la mesure du temps de prothrombine pour que nous puissions en tirer des conclusions sérieuses.

Urobilinurie.

L'excès d'urobilinurie et la présence de pigments et de sels biliaires dans les urines, ont été recherchés chez quatre-vingt-quatorze malades. Dans 65 % des cas, les résultats de cet examen ont confirmé ceux de l'épreuve de QUICK.

Mais, en réalité, les résultats sont variables suivant les différents syndromes :

Si l'on groupe les résultats obtenus dans les ictères par hépatite, les ictères par rétention et les cirrhoses, on constate que dans trente-sept cas sur trente-huit, soit 97 % des cas, un excès d'urobiline correspond à un benzoate faible et une quantité normale d'urobiline à une excrétion forte de benzoate. Dans les cholécystites, les cancers du foie et les petites insuffisances hépatiques, c'est seulement dans vingt-quatre cas sur cinquante-six, soit 43 % des cas, qu'il paraît y avoir accord entre les deux tests biologiques.

Cholestérolémie.

Les résultats de l'étude comparée du benzoate de soude et de la cholestérolémie sont difficiles à interpréter dans leur ensemble. Si l'on admet qu'une augmentation du taux du cholestérol sanguin — taux devenant supérieur à 1,80 gr. — peut traduire un ictère par rétention ou une insuffisance hépatique et qu'une diminution — taux

devenant inférieur à 1,50 gr. — correspond mieux à une hépatite grave ou toxique, ou à une cirrhose ; on a obtenu dans quatre-vingt-douze cas, les résultats suivants :

Dans vingt-huit cas d'ictères par hépatite ou de cirrhoses, les deux épreuves ont montré huit fois des résultats comparables — soit 29 % des cas — et vingt fois des résultats discordants.

Dans soixante-quatre cas d'ictère par rétention, de cholécystite, de cancer du foie et d'insuffisance hépatique à divers degrés, les deux épreuves ont montré trente-cinq fois des résultats concordants — soit 54 % des cas — et vingt-neuf fois des résultats discordants.

Bilirubinémie.

Pour cette étude, on a seulement considéré la bilirubine totale du sérum dosée par la méthode de Van den Berg. Les deux tests de la bilirubinémie et du benzoate de soude ont été pratiqués cinquante-trois fois simultanément.

Dans quarante et un cas, soit 77 %, les résultats ont été concordants, soit que l'on ait eu un benzoate normal, une bilirubine normale : deux cas ; soit qu'au contraire le résultat ait été benzoate faible-bilirubine élevée : trente-neuf cas. Dans douze cas, soit 23 %, les résultats ont été discordants :

— Benzoate normal, bilirubine élevée : deux cas ;

— Benzoate faible, bilirubine normale : dix cas.

L'étude comparée des différents tests d'insuffisance hépatique nous a montré un certain nombre de discordances entre les résultats, sans que la valeur de l'un ou de l'autre puisse être discutée. Ceci confirme l'idée qu'ils explorent des fonctions différentes du foie, qui ne sont pas également touchées par le processus pathologique.

III. — Les résultats discordants. Leur explication.

L'étude des résultats de l'épreuve au benzoate nous a montré un certain nombre de cas dans lesquels l'épreuve nous a paru en défaut, soit que le taux d'acide hippurique

éliminé ait été, semble-t-il, trop fort, soit qu'au contraire il ait été trop faible. C'est à l'interprétation de ces cas que nous allons nous attacher.

On a vu dans le chapitre II, au cours de l'étude des éliminations de benzoate en fonction des diurèses que, dans les limites physiologiques, les individus à diurèse forte ont tendance à éliminer de fortes quantités de benzoate de soude, tandis que les individus à diurèse faible tendent à n'en éliminer que peu. On est conduit à penser qu'il en est de même dans le domaine pathologique, que toutes les modifications importantes de la diurèse, et partant les troubles du métabolisme de l'eau, vont perturber les résultats de l'épreuve. Dans le domaine des oliguries, toutes les néphrites aiguës ou chroniques, avec barrage rénal important, seront des causes d'erreur ; nous en avons d'ailleurs vu les inconvénients dans un cas de spirochétose ictérigène où les signes rénaux nous ont empêché de tenir compte du taux d'acide hippurique. Il en sera de même dans les cas d'oligurie consécutive aux vomissements et à la diarrhée.

Dans le cadre des polyuries, on pourra trouver des perturbations dans les diabètes sucrés coexistant avec des affections hépatiques, mais surtout dans les cas de diabète bronzé avec cirrhose où des résultats élevés de l'épreuve, dus à la polyurie, pourraient faire croire, à tort, à l'intégrité de la cellule hépatique. Toutes les néphropathies n'impliqueront pas une élimination faible d'acide hippurique, et l'on pourra trouver des taux élevés de benzoate grâce à la polyurie des pyélonéphrites, de l'amylose rénale, ou à la polyurie paradoxale de certaines néphrites chroniques au début.

Tous les autres troubles du métabolisme de l'eau, en particulier les œdèmes, risquent, par les modifications qu'ils apportent à la diurèse, d'être une cause d'erreur : œdèmes des cardiaques, œdèmes des rénaux, œdèmes des hépatiques, ascite des cirrhotiques, chez lesquels une médication diurétique inopinément administrée peut faire croire, par une hippuricurie forte, à une relative intégrité du fonctionnement hépatique.

D'autres causes que les troubles du métabolisme de l'eau peuvent retentir sur le fonctionnement de l'épreuve : ce sont les troubles de l'assimilation intestinale du benzoate de soude. Ainsi, comme l'avaient déjà fait remarquer MM. DUPÉRIÉ, DERVILLÉE et DUBARRY au Congrès de Vichy en 1937, un barrage pylorique lié à l'existence de lésions organiques ou à des troubles d'ordre spasmodique est susceptible de retenir le benzoate absorbé. On peut admettre aussi que des diarrhées profuses risquent d'entraîner le benzoate de soude sans qu'il ait franchi la barrière intestinale. C'est pour remédier à ces inconvénients que QUICK, en 1939, a modifié le test primitif en injectant le benzoate de soude par voie intra-veineuse. La technique est alors ainsi modifiée : on injecte 1,77 gr. de benzoate de soude et le malade délivre ses urines au bout d'une heure. Un adulte normal doit excréter 1 gr. au plus d'acide hippurique équivalent à 0,68 gr. d'acide benzoïque. Il faut dire que les auteurs américains, en particulier MATEER, n'ont pas purement remplacé l'ancienne technique du test *per os* par le test intra-veineux, mais emploient les deux tests concuremment, reconnaissant à chacun des avantages respectifs : le test intra-veineux est sensible et sûr, il mesure le travail hépatique maximum pour une courte période, mais il est d'un usage plus délicat ; le test primitif est simple, facile et peu coûteux, il a une valeur prouvée dans la détermination de l'opérabilité des malades ayant une affection hépatique, mais il est moins sensible.

C'est précisément la question de la sensibilité qui nous amène à parler de la troisième cause d'erreur de l'épreuve de QUICK. Comme nous l'avons vu à plusieurs reprises, en particulier au moment de l'étude des insuffisances hépatiques légères, il faut un certain degré d'altération de la cellule hépatique pour que le test au benzoate indique un chiffre pathologique, et dans les cas d'atteinte légère, les résultats de l'épreuve sont sensiblement analogues à ceux trouvés chez les individus normaux. Dans cette catégorie de malades, il paraît intéressant de pratiquer le test intra-veineux.

CONCLUSIONS

I. — Le test au benzoate de soude *per os* demeure essentiellement une épreuve d'ordre clinique, simple, rapide et peu coûteuse. Dans l'ensemble, les résultats sont intéressants, tout en méritant une interprétation comme tout test biologique. Il ne paraît pas utile de procéder à l'étude de l'élimination fractionnée ; seul le résultat global est intéressant, en considérant en outre la concentration d'acide hippurique dans le total des urines des quatre heures.

II. — Cette épreuve a intérêt à être pratiquée en même temps que l'épreuve de la galactosurie provoquée : leurs résultats couplés renseignent bien sur la gravité de l'atteinte. Moins sensible que la galactosurie aux troubles fonctionnels, l'épreuve au benzoate traduit mieux que celle-ci les troubles lésionnels. L'introduction du benzoate de soude dans l'organisme par voie intra-veineuse rend le test plus sensible, mais d'un emploi beaucoup plus difficile et délicat.

III. — Cette épreuve donne en particulier de bons renseignements diagnostiques dans les cirrhoses et les cancers du foie en permettant, par comparaison avec la galactosurie, de différencier les deux affections. Au point de vue pronostique, elle permet de prévoir l'évolution rapidement fatale de certaines cirrhoses.

IV. — Cette épreuve paraît cependant entachée d'erreur, étant, dans une certaine mesure, soumise aux variations de la diurèse. De ce fait, les résultats pourront être faussés dans un certain nombre de conditions pathologiques : insuffisances rénales, œdèmes, ascite, polyurie. Il faudra donc, avant de pratiquer l'épreuve, faire un bilan complet du malade. Le reproche peut d'ailleurs s'adresser à toutes les épreuves d'insuffisance hépatique soumises à l'élimination rénale.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
R. DUPÉRIÉ

Vu :
Le Président du Jury,
R. DUPÉRIÉ

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 10 Juin 1948.

Le Recteur,
A. MARCHAUD

BIBLIOGRAPHIE

ASCARELLI. — « L'épreuve de l'acide hippurique dans les maladies du foie » (*Policlinico*, 7 février 1938, t. XLV, 6, p. 35).

BENACH-CARRERAS. — « Le test de l'acide hippurique » (*Rev. Med. Soc. San. y Benef. Munic.*, IV, 29-56, juillet-septembre 1944).

BEYER et KARL (H.). — « New concept of competetive inhibition of the renal tubular excretion of penicillin » (*Science*, vol. CV, nº 2717, 24 janvier 1947).

BOGGETTI et CORRAO. — « Le test de l'acide hippurique en chirurgie du foie et du tractus biliaire » (*Rev. Assoc. Med. Argent.*, LIX, 186-189, mars 1945).

BOYCE et MC FETRIDGE. — *Arch. Surg.*, XXXVII, 401, 1938.

BRUZZONE et MARENGO. — « L'élimination de l'acide hippurique, envisagée comme test » (*Giorg. d. R. Acad. di Med. di Torino* 167-170, avril-juin 1939).

BRYAN. — *L. Clin. Invest.*, 2 janvier 1925.

CAMPBELL. — *Surgery*, XI, 195, 1942.

CANONICOS. — « Exploration fonctionnelle comparée du foie au point de vue chirurgical » (*Arch. Int. Clin. Quir.*, Buenos-Aires, 1937).

CAROLI. — « Valeur comparée des signes cliniques et biologiques dans le diagnostic des ictères par rétention » (*Archives des maladies de l'appareil digestif*, juillet-août 1947).

CHABROL et FALLOT. — « Le diagnostic biologique des ictères » (*Paris Médical*, nº 18, 8 mai 1948).

CHAMFRAULT. — *Etude d'une épreuve du fonctionnement hépatique : l'épreuve au benzoate de soude de L.-A. Quick* (thèse Bordeaux, 1935).

COZZO. — « Le test de l'acide hippurique de l'insuffisance hépatique » (*Bol. Soc. de Cir. de Rosario*, XI, 375-384, octobre 1944).

DUPÉRIÉ, DERVILLÉE, CHAMFRAULT. — « Recherches sur la valeur clinique d'un nouveau test d'insuffisance hépatique : l'épreuve au benzoate de soude » (*Gazette hebdomadaire des Sciences médicales de Bordeaux*, p. 98, 16 février 1936).

DUPÉRIÉ, DERVILLÉE et DUBARRY. — « Nouvelles recherches sur l'épreuve du fonctionnement hépatique au benzoate de soude » (*Congrès international de l'insuffisance hépatique*, Vichy, 1937, 2

FAUVERT. — « La valeur des méthodes biologiques modernes dans le diagnostic des ictères par rétention » (*Archives des maladies de l'appareil digestif*, juillet-août 1947).

FIESSINGER et MINOLI. — « L'épreuve de l'hippuricurie provoquée, de l'insuffisance hépatique » (*Journal des Maladies du foie*, n° 5, 305, septembre-octobre 1939).

FIESSINGER. — « Epreuve de l'hippuricurie provoquée » (*Diagnostics biologiques*, 5e édition, p. 518).

GORDON. — « Le test de l'acide hippurique *per os* » (*British Medical Journal*, II, 807-810, 1943).

GRECO. — « La synthèse de l'acide hippurique utilisée comme test » (*Hospital. Rio de Janeiro*, XVII, 67-75, janvier 1940).

HIGGINS et O'BRIEN. — « Une évaluation clinique de quelques tests du fonctionnement hépatique » (*British Medical Journal*, I, 211-214).

JOURDAIN (Anne). — *Diagnostic biologique des ictères par des méthodes nouvelles* (thèse Bordeaux, 1947).

KOLHSTEADT et HELMER. — « L'excrétion de l'acide hippurique considérée comme test » (*American Journal Digest. Dideases.*, n° 3, 459-466, septembre 1936).

LABAT-LABOURDETTE. — *Rein et pénicilline* (thèse Bordeaux, 1947).

LINDEBOOGH. — « La synthèse de l'acide hippurique en tant qu'épreuve fonctionnelle du foie » (*Acta Med. Scand.*, XCIX, 147-161, 26 mars 1937).

LOMONACO et GIANELLA. — « Tests de l'acide hippurique et de la sancanlonine : étude comparative » (*Hospital. Rio de Janeiro*, XXVII, 597-647, avril 1945).

MACHELLA et HELM. — *J. Clin. Invest.*, XXI, 763, 1942.

MAC LAGAN. — « Les tests de laboratoire dans le diagnostic des maladies du foie » (*British Medical Journal*, II, 363-365, 1944).

MATEER, BATZ, MARION et MAC MILLIAN. — « Une étude comparative des plus récents tests hépatiques » (*American Journal Digest. Diseases*, 9-13-29, janvier 1942).

— « Epreuves fonctionnelles du foie » (*Journal of American Medical Association*, CXI, 723-728, 1943).

PROBSTEIN et LONDE. — « Les fonctions du foie selon l'épreuve de l'acide hippurique de Quick » (*Ann. Surg.*, V, février 1940 ; CVI, février 1943).

QUICK. — « Une nouvelle épreuve de la fonction hépatique : la synthèse de l'acide hippurique » (*The American Journal of the Med. Sc.*, t. CLXXXV, 1933).

— « Modification intra-veineuse du test de l'acide hippurique » (*American Journal Digest. Diseases*, 716-717, décembre 1939).

— « Le test de l'acide hippurique : résultats après douze ans d'essais cliniques » (*Marquette Med. Review*, X, 67-74, mars 1945).

REY. — « Le test de l'acide hippurique du fonctionnement du foie. Usage par voie intra-veineuse » (*Prensa Medica Argentina*, XXVI, 2144-2147, novembre 1939).

ROGER. — « La fonction antitoxique du foie » (*Paris Medical*, XXVIII, n° 21, 430, 21 mai 1938).

SHERLOCK. — « Le test de synthèse de l'acide hippurique : quelques difficultés d'interprétation » (*Lancet*, p. 159, 2 janvier 1946).

SNELL et PLUNKETT. — « L'excrétion de l'acide hippurique considérée comme test » (*American Journal Digest. Diseases*, II, 716-721, février 1936).

STEIGMANN et POPPER. — « Epreuves fonctionnelles du foie en médecine clinique » (*Journal of the American Medical Association*, CXXII, 279-284, 1943).

STOWE. — « Comparaison entre les tests d'excrétion du rose bengale et de synthèse de l'acide hippurique » (*J. Lab. et Clin. Méd.*, 866-868, mai 1939).

VACCARO. — « Synthèse de l'acide hippurique : valeur de détection de l'atteinte hépatique secondaire à des troubles du système extra-hépatique biliaire » (*Surg. Gyn. Obst.*, LXI, 36-42, juillet 1935).

BORDEAUX
IMPRIMERIE R. SAMIE
21-23, rue Teulère

—

1951

Dépôt légal N° 15.348 — 3e Trimestre 1951